Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 199 del 26 agosto 1966 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 26 agosto 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 142

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina.

DECRETO MINISTERIALE 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti i fattori della coagulazione.

DECRETO MINISTERIALE 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti immunoglobuline normali e specifiche.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti albumina.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;

Visto in particolare l'art. 22, quinto comma, del predetto decreto legislativo, con il quale vengono stabilite norme in materia di controlli di Stato sulle specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani e sulle relative procedure tecniche di esecuzione;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

Considerato che l'Istituto superiore di sanità con nota n. 16125-18664/BCL12 in data 6 ottobre 1995 ha comunicato le procedure di controllo e le relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue o plasma umani contenenti albumina;

Visto il parere favorevole espresso in proposito dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 14 febbraio 1996;

Decreta:

Art. 1.

Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti albumina.

L'Istituto superiore di sanità — ai sensi dell'articolo 1, secondo comma, lett. *e)* del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267 — effettua i relativi controlli.

Art. 2.

Le spese del controllo sono a carico del produttore nella misura prevista dalla normativa vigente.

Art. 3.

Il controllo di Stato non è richiesto per le specialità medicinali già sottoposte ad analogo controllo da parte della autorità sanitaria di uno Stato che faccia parte della U.E. o con il quale esistano accordi bilaterali.

In tale caso per ogni lotto, prima della immissione in commercio, dovrà essere fornita al Ministero della sanità copia autenticata del certificato originale di rilascio.

Art. 4.

Le procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di Stato sulle predette specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani sono allegate al presente decreto e ne costituiscono parte integrante.

Roma, 22 aprile 1996

Il Ministro: GUZZANTI

Registrato alla Corte dei conti il 4 giugno 1996
Registro n. 1 Sanità, foglio n. 183

ALLEGATO

EMODERIVATI - ALBUMINA

PROCEDURE PER IL CONTROLLO

1) Documentazione da inviare al Ministero della sanità - Dipartimento della prevenzione e del farmaco.

1.1) Domanda in carta legale con la quale viene richiesto per ogni lotto di produzione che le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani siano sottoposte a controllo di Stato, con la precisazione del numero del lotto.

Copia di tale domanda, dovrà essere presentata alla unità sanitaria locale competente per territorio, al fine di consentire la predisposizione del prelevamento dei campioni che verranno inoltrati, a cura dell'Azienda, all'Istituto superiore di sanità corredati dai documenti di cui al punto n. 2.

2) Documentazione da inviare all'Istituto superiore di sanità.

Le ditte produttrici dovranno inviare all'Istituto superiore di sanità, per ogni lotto di produzione la seguente documentazione:

2.1) Copia della domanda di cui al punto 1.1;

2.2) Copia del verbale di prelevamento dei campioni del prodotto finito e dei campioni delle miscele di plasma che hanno originato il prodotto: nel verbale, munito delle firme del direttore tecnico e del medico capo della struttura sanitaria o di un incaricato, alla presenza del quale viene eseguito il prelevamento dei campioni, secondo le norme previste dall'art. 15 del regio decreto 18 giugno 1905, n. 407, devono figurare, fra gli altri dati, il numero del lotto, il numero complessivo delle dosi costituenti il lotto, la data di preparazione e il numero delle dosi costituenti il campione destinato all'Istituto superiore di sanità;

2.3) Copie dei protocolli di produzione e dei controlli effettuati nelle diverse fasi di produzione dell'emoderivato secondo il modello allegato (all. 1), debitamente firmati dal direttore tecnico responsabile.

Se trattasi di emoderivato di provenienza estera i protocolli relativi alla produzione ed ai controlli effettuati nell'officina di produzione conformemente alla normativa vigente nella U.E. devono essere accompagnati da una dichiarazione legalizzata attestante che l'emoderivato giunto in dogana, debitamente contrassegnato da un numero progressivo di serie, proviene tutto da un'unica partita;

2.4) Quietanza comprovante il versamento a favore dell'Istituto superiore di sanità presso la sezione della tesoreria provinciale della somma di L. 3.000.000 per ogni lotto di emoderivato sottoposto a controllo.

PROCEDURE TECNICHE DI CONTROLLO

Rilascio del lotto in circostanze normali (Fase 1).

Per ogni lotto di albumina per cui si richiede il controllo di Stato, debbono essere inviate all'Istituto superiore di sanità almeno 3 confezioni di prodotto finito nel contenitore finale etichettato. Dovrà inoltre essere fornito un campione di 3 ml suddiviso in due aliquote per ciascuna delle miscele di plasma da cui è stato preparato il prodotto.

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi:

a) sulla miscela di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente per lo screening delle donazioni.

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati e convalidati per specificità e sensibilità.

Le miscele di plasma che sono risultate positive per uno qualsiasi dei marcatori di infezione virale devono essere eliminate così come tutti i prodotti che provengono dalla loro lavorazione.

b) sul prodotto finito:

attivatore della precallicreina.

Rilascio del lotto in particolari circostanze (Fase 2).

La fase 2 del rilascio del lotto deve essere introdotta in aggiunta alla fase 1 in particolari circostanze:

quando viene proposto un nuovo prodotto;

quando è stata approvata una variazione nel processo produttivo;

quando è stata approvata una variazione nel luogo di produzione;

quando sia stato osservato un aumento inaspettato nella percentuale o nella natura di reazioni cliniche avverse o quando siano stati messi in evidenza difetti di qualità di lotti precedenti del prodotto;

quando si verifichi una mancanza di riproducibilità nel processo produttivo;

quando vi sia un rapporto critico da parte degli ispettori delle Aziende;

quando sia presente una variazione nelle procedure di analisi delle Aziende;

quando sia riscontrata una variabilità inaspettata dei risultati dei controlli effettuati dal produttore.

Il tipo dei controlli supplementari necessari per il rilascio del lotto è strettamente correlata alle circostanze che hanno richiesto i controlli di fase 2.

Informazioni riguardanti lotti che non hanno superato il controllo di qualità della ditta potrebbero essere richieste nell'ambito della fase 2 delle procedure di rilascio del lotto.

I saggi richiesti per le fasi 1 e 2 sono quelli previsti dalle corrispondenti monografie della Farmacopea italiana ed europea.

Il numero e il tipo dei saggi potrà essere sottoposto a revisione in accordo con le eventuali variazioni introdotte a livello europeo.

CERTIFICATO DI RILASCIO

L'Istituto superiore di sanità per ogni lotto esaminato invierà al Ministero della sanità ed alle aziende il certificato di rilascio che deve contenere almeno le seguenti informazioni:

nome e indirizzo dell'azienda;

marchio registrato e nome commerciale del prodotto;

numero dell'autorizzazione del prodotto;

numero di lotto;

numero di contenitori (dosi);

quantità (ml o mg) per contenitore (dose);

tipo di contenitore;

data di rilascio e numero di riferimento;

temperatura di conservazione;

data di scadenza;

attività dichiarata per le immunoglobuline specifiche.

Il certificato dovrà essere rilasciato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

PROTOCOLLI PER IL CONTROLLO DI STATO DELLE ALBUMINE

Principio attivo: ....

Nome commerciale: ....

Produttore: .... Lotto N.: ....

Autorizzazione N.: ....

Distributore: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MATERIALE DI PARTENZA

Soluzioni Madri N.	Frazioni V N.	Luogo di frazionamento	Miscele di plasma N.	Totale Volume/Peso	Numero delle donazioni	Fornitori *	Paese di origine **	Intervallo di raccolta

* La lista dei donatori è disponibile su richiesta.

** Il plasma utilizzato per preparare le soluzioni madri sopra indicate è stato raccolto da donatori normali sani secondo i criteri internazionali standard al fine di assicurare l'idoneità dei donatori stessi.

Data: Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE SINGOLE DONAZIONI

Questo lotto è stato prodotto utilizzando donazioni saggiate e trovate negative per:

— Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'immunodeficienza umana (Anti-HIV1/HIV2)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'epatite C (Anti-HCV)

Inoltre, tutte le donazioni utilizzate per la produzione di questo lotto sono state saggiate per i livelli di alanil aminotransferasi (ALT) che sono risultati essere inferiori al limite accettabile di due volte il valore massimo dell'intervallo normale.

Data: Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE MISCELE DI PLASMA

Miscela N.: ....

Marcatori virali	Saggio utilizzato *	CUT-OFF	Valore del campione	Risultato
HBsAg				
Anti-H1V1/2				
Anti-HCV				

Altri test (per es.: contenuto proteico, valutazione della carica batterica presente, ecc.)

Data: Firma: ....

Nota per il compilatore:

*** Il tipo e il numero del lotto del kit utilizzato deve essere specificato.**

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MESCOLAMENTO DI SOLUZIONI MADRI

Ingredienti	Soluzione madre lotto N.	Quantità (vol.)	Data di produzione
Albumina			
....			
....			
Stabilizzanti (...................)			
(.......................................)			
Altro			

La produzione è stata effettuata secondo la procedura approvata dall'Autorità Nazionale nella fase di registrazione.

N. del recipiente della soluzione madre finale Quantità (vol.)

....

....

CONTROLLO DI QUALITÀ

Tutti i test sono stati effettuati secondo le procedure di controllo di qualità approvate dall'Autorità Nazionale di controllo.

Sono stati utilizzati solo materiali saggiati e ritenuti idonei.

Data: **Firma:** ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

PRODOTTO FINITO

N. della procedura di preparazione:

Data di preparazione:

Data di infialamento:

N. del recipiente di soluzione madre finale utilizzato:

Tipo di contenitore:

Numero di confezioni prodotti:

Data di inizio del periodo di validità:

Data di scadenza:

Composizione

QUANTITÀ

Albumina

Proteine totali

Stabilizzanti

Altri contenuti

Io sottoscritto certifico che .... * è stato prodotto e controllato secondo le procedure approvate dall'Autorità Nazionale di controllo e soddisfa i requisiti di qualità stabiliti.

Data: Firma: ....

* Nome commerciale e lotto.

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

PASTORIZZAZIONE

Il lotto N. .... è stato sottoposto a trattamento termico a 60°C ± ...°C per almeno 10 ore, secondo il metodo descritto nella domanda di registrazione.

Data: .... Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

I controlli effettuati sul prodotto sono quelli previsti dalla corrispondente monografia della Farmacopea Ufficiale e quelli riportati nella domanda di registrazione.

Sterilità

Metodo: ....

Data: ....

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

Saggio per la ricerca dei pirogeni

Metodo: ....

Data: ....

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

N. dei conigli utilizzati: ....

Somma dei rialzi termici °C: ....

Data: .... Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

ALTRI CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

Proteine totali

Identità

Composizione proteica

Polimeri ed aggregati

Elettroliti

pH

Stabilizzanti

Attivatore della precallicreina

Alluminio

Stabilità

Aspetto

Contenuto in eme

Altri

Data: Firma: ....

Nota per il compilatore:

I protocolli dei controlli effettuati dal produttore devono contenere in dettaglio i risultati dei saggi effettuati sul prodotto. Non è sufficiente indicare «favorevole» o «non favorevole».

96A5363

DECRETO 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti i fattori della coagulazione.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;

Visto in particolare l'art. 22, quinto comma, del predetto decreto legislativo, con il quale vengono stabilite norme in materia di controlli di Stato sulle specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani e sulle relative procedure tecniche di esecuzione;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

Considerato che l'Istituto superiore di sanità con nota n. 16125-18664/BCL12 in data 6 ottobre 1995 ha comunicato le procedure di controllo e le relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue o plasma umani contenenti i fattori della coagulazione del sangue;

Visto il parere favorevole espresso in proposito dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 14 febbraio 1996;

Decreta:

Art. 1.

Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti i fattori della coagulazione del sangue.

L'Istituto superiore di sanità — ai sensi dell'articolo 1, secondo comma, lett. *e)* del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267 — effettua i relativi controlli.

Art. 2.

Le spese del controllo sono a carico del produttore nella misura prevista dalla normativa vigente.

Art. 3.

Il controllo di Stato non è richiesto per le specialità medicinali già sottoposte ad analogo controllo da parte della autorità sanitaria di uno Stato che faccia parte della U.E. o con il quale esistano accordi bilaterali.

In tale caso per ogni lotto, prima della immissione in commercio, dovrà essere fornita al Ministero della sanità copia autenticata del certificato originale di rilascio.

Art. 4.

Le procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di Stato sulle predette specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani sono allegate al presente decreto e ne costituiscono parte integrante.

Roma, 22 aprile 1996

Il Ministro: GUZZANTI

Registrato alla Corte dei conti il 4 giugno 1996
Registro n. 1 Sanità, foglio n. 184

ALLEGATO

EMODERIVATI - FATTORI DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE

PROCEDURE PER IL CONTROLLO

1) Documentazione da inviare al Ministero della sanità - Dipartimento della prevenzione e del farmaco.

1.1) Domanda in carta legale con la quale viene richiesto per ogni lotto di produzione che le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani siano sottoposte a controllo di Stato, con la precisazione del numero del lotto.

Copia di tale domanda, dovrà essere presentata alla unità sanitaria locale competente per territorio, al fine di consentire la predisposizione del prelevamento dei campioni, che verranno inoltrati, a cura dell'Azienda, all'Istituto superiore di sanità corredati dai documenti di cui al punto n. 2.

2) Documentazione da inviare all'Istituto superiore di sanità.

Le ditte produttrici dovranno inviare all'Istituto superiore di sanità, per ogni lotto di produzione la seguente documentazione:

2.1) Copia della domanda di cui al punto 1.1;

2.2) Copia del verbale di prelevamento dei campioni del prodotto finito e dei campioni delle miscele di plasma che hanno originato il prodotto: nel verbale, munito delle firme del direttore tecnico e del medico capo della struttura sanitaria o di un incaricato, alla presenza del quale viene eseguito il prelevamento dei campioni, secondo le norme previste dall'art. 15 del regio decreto 18 giugno 1905, n. 407, devono figurare, fra gli altri dati, il numero del lotto, il numero complessivo delle dosi costituenti il lotto, la data di preparazione e il numero delle dosi costituenti il campione destinato all'Istituto superiore di sanità;

2.3) Copie dei protocolli di produzione e dei controlli effettuati nelle diverse fasi di produzione dell'emoderivato secondo il modello allegato (all. 1), debitamente firmati dal direttore tecnico responsabile.

Se trattasi di emoderivato di provenienza estera i protocolli relativi alla produzione ed ai controlli effettuati nell'officina di produzione conformemente alla normativa vigente nella U.E., devono essere accompagnati da una dichiarazione legalizzata attestante che l'emoderivato giunto in dogana, debitamente contrassegnato da un numero progressivo di serie, proviene tutto da un'unica partita;

2.4) Quietanza comprovante il versamento a favore dell'Istituto superiore di sanità presso la sezione della tesoreria provinciale della somma di L. 3.000.000 per ogni lotto di emoderivato sottoposto a controllo.

PROCEDURE TECNICHE DI CONTROLLO

Rilascio del lotto in circostanze normali (Fase 1).

Per ogni lotto di fattori della coagulazione per cui si richiede il controllo di Stato, debbono essere inviate all'Istituto superiore di sanità almeno 4 confezioni di prodotto finito nel contenitore finale etichettato. Dovrà inoltre essere fornito un campione di 3 ml suddiviso in due aliquote per ciascuna delle miscele di plasma da cui è stato preparato il prodotto.

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi:

a) sulla miscela di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente per lo screening delle donazioni.

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati e convalidati per specificità e sensibilità.

Le miscele di plasma che sono risultate positive per uno qualsiasi dei marcatori di infezione virale devono essere eliminate così come tutti i prodotti che provengono dalla loro lavorazione.

b) sul prodotto finito:

concentrato di fattore VIII: solubilità, attività;

complesso protrombinico: solubilità, attività, trombogenicità in vitro (trombina, fattori della coagulazione attivati);

concentrato di fattore IX purificato: solubilità, attività;

concentrati di altri fattori della coagulazione (fattore VII, fattore XI, fattore XIII, colla di fibrina): solubilità, attività;

antitrombina III: solubilità, attività, dell'eparina.

Rilascio del lotto in particolari circostanze (Fase 2).

La fase 2 del rilascio del lotto deve essere introdotta in aggiunta alla fase 1 in particolari circostanze:

quando viene proposto un nuovo prodotto;

quando è stata approvata una variazione nel processo produttivo;

quando è stata approvata una variazione nel luogo di produzione;

quando sia stato osservato un aumento inaspettato nella percentuale o nella natura di reazioni cliniche avverse o quando siano stati messi in evidenza difetti di qualità di lotti precedenti del prodotto;

quando si verifichi una mancanza di riproducibilità nel processo produttivo;

quando vi sia un rapporto critico da parte degli ispettori delle Aziende;

quando sia presente una variazione nelle procedure di analisi delle Aziende;

quando sia riscontrata una variabilità inaspettata dei risultati dei controlli effettuati dal produttore.

Il tipo dei controlli supplementari necessari per il rilascio del lotto è strettamente correlata alle circostanze che hanno richiesto i controlli di fase 2.

Informazioni riguardanti lotti che non hanno superato il controllo di qualità della ditta potrebbero essere richieste nell'ambito della fase 2 delle procedure di rilascio del lotto.

I saggi impiegati per le fasi 1 e 2 sono quelli previsti dalle corrispondenti monografie della Farmacopea italiana ed europea.

Il numero e il tipo dei saggi potrà essere sottoposto a revisione in accordo con le eventuali variazioni introdotte a livello europeo.

CERTIFICATO DI RILASCIO

L'Istituto superiore di sanità per ogni lotto esaminato invierà al Ministero della sanità ed alle aziende il certificato di rilascio che deve contenere almeno le seguenti informazioni:

nome e indirizzo dell'azienda;

marchio registrato e nome commerciale del prodotto;

numero dell'autorizzazione del prodotto;

numero di lotto;

numero di contenitori (dosi);

quantità (ml o mg) per contenitore (dose);

tipo di contenitore;

data di rilascio e numero di riferimento;

temperatura di conservazione;

data di scadenza;

attività dichiarata per le immunoglobuline specifiche.

Il certificato dovrà essere rilasciato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

PROTOCOLLI PER IL CONTROLLO DI STATO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Principio attivo: ....

Nome commerciale: ....

Produttore: .... Lotto N.: ....

Autorizzazione N.: ....

Distributore: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MATERIALE DI PARTENZA

Soluzioni Madri N.	Crioprecipitati N.	Luogo di frazionamento	Miscele di plasma N.	Totale Volume/Peso	Numero delle donazioni	Fornitori *	Paese di origine **	Intervallo di raccolta

* La lista dei donatori è disponibile su richiesta.

** Il plasma utilizzato per preparare le soluzioni madri sopra indicato è stato raccolto da donatori normali sani secondo i criteri internazionali standard al fine di assicurare l'idoneità dei donatori stessi.

Data: .... Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE SINGOLE DONAZIONI

Questo lotto è stato prodotto utilizzando donazioni saggiate e trovate negative per:

— Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'immunodeficienza umana (Anti-HIV1/HIV2)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'epatite C (Anti-HCV)

Inoltre, tutte le donazioni utilizzate per la produzione di questo lotto sono state saggiate per i livelli di alanil aminotransferasi (ALT) che sono risultati essere inferiori al limite accettabile di due volte il valore massimo dell'intervallo normale.

Data: Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE MISCELE DI PLASMA

Miscela N.: ....

Marcatori virali	Saggio utilizzato *	CUT-OFF	Valore del campione	Risultato
HBsAg				
Anti-HIV1/2				
Anti-HCV				

Altri test (per es.: contenuto proteico, valutazione della carica batterica presente, ecc.)

Data: Firma: ....

Nota per il compilatore:

* Il tipo e il numero di lotto del kit utilizzato deve essere specificato.

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MESCOLAMENTO DI SOLUZIONI MADRI

Ingredienti	Soluzione madre lotto N.	Quantità	Data di produzione
Paste di crioprecipitato			
....			
Altre soluzioni madri			
(PTC, AT III, ecc.)			
....			
Stabilizzanti (...................)			
Altri ingredienti (............)			

La produzione è stata effettuata secondo la procedura approvata dall'Autorità Nazionale nella fase di registrazione.

N. del recipiente della soluzione madre finale **Quantità**

....

....

....

....

CONTROLLO DI QUALITÀ

Tutti i test sono stati effettuati secondo le procedure di controllo di qualità approvate dall'Autorità Nazionale di controllo.

Sono stati utilizzati solo materiali saggiati e ritenuti idonei.

Data: .... **Firma:** ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

PRODOTTO FINITO

N. della procedura di preparazione:

Data di preparazione:

N. del recipiente di soluzione madre finale utilizzato:

Data di infialamento:

Volume medio di infialamento:

Tipo di contenitore:

Numero di contenitori prodotti:

Attività totale: U.I./confezione

Data di inizio del periodo di validità:

Data di scadenza:

Composizione:

CONCENTRAZIONE
(sul prodotto ricostituito)

Fattore della coagulazione (specificare)

Proteine totali

Stabilizzanti

Altri ingredienti

Volume di ricostituzione

Io sottoscritto certifico che .... * è stato prodotto e controllato secondo le procedure approvate dall'Autorità Nazionale di controllo e soddisfa i requisiti di qualità stabiliti.

Data: Firma: ....

* Nome commerciale e lotto.

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

INATTIVAZIONE VIRALE

Il lotto N. .... è stato sottoposto a trattamento di inattivazione virale secondo il metodo descritto nella domanda di registrazione, riassunto qui di seguito:

....

....

....

Data: ....   Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

CONTROLLI

I controlli effettuati sul prodotto sono quelli previsti dalla corrispondente monografia della Farmacopea Ufficiale e quelli riportati nella domanda di registrazione.

Sterilità

Metodo: ....

Data:

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

Saggio per la ricerca dei pirogeni

Metodo: ....

Data: ....

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

N. dei conigli utilizzati: ....

Somma dei rialzi termici °C: ....

Data: ....   Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

ATTIVITÀ

Metodo

Principio

Standard

— lotto n.
— materiale
— temperatura di conservazione (°C)
— calibrato contro
— data della calibrazione originale
— valore di calibrazione assegnato
— date di ricalibrazioni e risultati ....

Data del saggio sul prodotto

N. di confezioni saggiate

Risultati di ciascun saggio* (Attività e limiti fiduciali al 95%)

....

....

Stima dell'attività combinata (U.I./confezione e limiti fiduciali al 95%)

....

....

Metodo di combinazione: ....

Attività assegnata al lotto: ....

Data: .... Firma: ....

Nota per il compilatore:

*** I dati originali e l'analisi statistica devono essere allegati.**

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

ALTRI SAGGI SUL PRODOTTO FINITO
(quando appropriati)

1. Quantità residua di solvente/detergente

2. Eparina

3. Stabilizzanti

4. Elettroliti

5. pH

6. Emoagglutinine (anti-A e anti-B)

7. Umidità residua

8. Solubilità

9. Identità

10. Proteine totali

11. Attività specifica

12. Proteine di origine murina

13. Saggi di trombogenicità (per i concentrati di Fattore IX)
    Fattori attivati della coagulazione (NAPTT)
    Trombina (TFCT)
    Altri

14. Frazione legante l'eparina (per l'Antitrombina III)

15. Composione proteica

16. Alluminio

17. HBsAg

18. Altri saggi

Nota per il compilatore:

* I protocolli dei controlli effettuati dal produttore devono contenere in dettaglio i risultati dei saggi effettuati sul prodotto. Non è sufficiente indicare «favorevole» o «non favorevole».

96A5364

DECRETO 22 aprile 1996.

Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue e plasma umani contenenti immunoglobuline normali e specifiche.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;

Visto in particolare l'art. 22, quinto comma, del predetto decreto legislativo, con il quale vengono stabilite norme in materia di controlli di Stato sulle specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani e sulle relative procedure tecniche di esecuzione;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

Considerato che l'Istituto superiore di sanità con nota n. 16125-18664/BCL12 in data 6 ottobre 1995 ha comunicato le procedure di controllo e le relative modalità di esecuzione per le specialità medicinali derivate dal sangue o plasma umani contenenti immunoglobuline normali e specifiche;

Visto il parere favorevole espresso in proposito dal Consiglio superiore di sanità nella seduta del 14 febbraio 1996;

Decreta:

Art. 1.

Sono sottoposti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio, le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti immunoglobuline normali e specifiche.

L'Istituto superiore di sanità — ai sensi dell'articolo 1, secondo comma, lett. *e)* del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267 — effettua i relativi controlli.

Art. 2.

Le spese del controllo sono a carico del produttore nella misura prevista dalla normativa vigente.

Art. 3.

Il controllo di Stato non è richiesto per le specialità medicinali già sottoposte ad analogo controllo da parte della autorità sanitaria di uno Stato che faccia parte della U.E. o con il quale esistano accordi bilaterali.

In tale caso per ogni lotto, prima della immissione in commercio, dovrà essere fornita al Ministero della sanità copia autenticata del certificato originale di rilascio.

Art. 4.

Le procedure tecniche per l'esecuzione del controllo di Stato sulle predette specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani sono allegate al presente decreto e ne costituiscono parte integrante.

Roma, 22 aprile 1996

Il Ministro: GUZZANTI

Registrato alla Corte dei conti il 4 giugno 1996
Registro n. 1 Sanità, foglio n. 185

ALLEGATO

EMODERIVATI - IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI E SPECIFICHE

PROCEDURE PER IL CONTROLLO

1) Documentazione da inviare al Ministero della sanità - Dipartimento della prevenzione e del farmaco.

1.1) Domanda in carta legale con la quale viene richiesto per ogni lotto di produzione che le specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani siano sottoposte a controllo di Stato, con la precisazione del numero del lotto.

Copia di tale domanda, dovrà essere presentata alla unità sanitaria locale competente per territorio, al fine di consentire la predisposizione del prelevamento dei campioni, che verranno inoltrati, a cura dell'Azienda, all'Istituto superiore di sanità corredati dai documenti di cui al punto n. 2.

2) Documentazione da inviare all'Istituto superiore di sanità.

Le ditte produttrici dovranno inviare all'Istituto superiore di sanità, per ogni lotto di produzione la seguente documentazione:

2.1) Copia della domanda di cui al punto 1.1;

2.2) Copia del verbale di prelevamento dei campioni del prodotto finito e dei campioni delle miscele di plasma che hanno originato il prodotto: nel verbale, munito delle firme del direttore tecnico e del medico capo della struttura sanitaria o di un incaricato, alla presenza del quale viene eseguito il prelevamento dei campioni, secondo le norme previste dall'art. 15 del regio decreto 18 giugno 1905, n. 407, devono figurare, fra gli altri dati, il numero del lotto, il numero complessivo delle dosi costituenti il lotto, la data di preparazione e il numero delle dosi costituenti il campione destinato all'Istituto superiore di sanità;

2.3) Copie dei protocolli di produzione e dei controlli effettuati nelle diverse fasi di produzione dell'emoderivato secondo il modello allegato (all. 1), debitamente firmati dal direttore tecnico responsabile.

Se trattasi di emoderivato di provenienza estera, i protocolli relativi alla produzione ed ai controlli effettuati nell'officina di produzione conformemente alla normativa vigente nella U.E., devono essere vistati e accompagnati da una dichiarazione legalizzata attestante che l'emoderivato giunto in dogana, debitamente contrassegnato da un numero progressivo di serie, proviene tutto da un'unica partita;

2.4) Quietanza comprovante il versamento a favore dell'Istituto superiore di sanità presso la sezione della tesoreria provinciale della somma di L. 3.000.000 per ogni lotto di emoderivato sottoposto a controllo.

PROCEDURE TECNICHE DI CONTROLLO

Rilascio del lotto in circostanze normali (Fase 1).

Per ogni lotto di immunoglobuline umane normali e specifiche per cui si richiede il controllo di Stato, debbono essere inviate all'Istituto superiore di sanità almeno 3 confezioni di prodotto finito nel contenitore finale etichettato. Il volume totale non dovrà comunque essere inferiore a 50 ml. Dovrà inoltre essere fornito un campione di 3 ml suddiviso in due aliquote per ciascuna delle miscele di plasma da cui è stato preparato il prodotto.

Per ciascun lotto debbono essere effettuati i seguenti saggi:

a) sulla miscela di plasma originale.

Ricerca dei marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente per lo screening delle donazioni.

Il saggio deve essere eseguito secondo le seguenti norme:

Il materiale che deve essere saggiato è la miscela di plasma o il supernatante dopo separazione del crioprecipitato.

I saggi usati devono essere quelli più aggiornati e convalidati per specificità e sensibilità.

Le miscele di plasma che sono risultate positive per uno qualsiasi dei marcatori di infezione virale devono essere eliminate così come tutti i prodotti che provengono dalla loro lavorazione.

b) sul prodotto finito:

saggio per la composizione proteica;

saggio per la distribuzione del peso molecolare;

saggio di solubilità (solo per le preparazioni in forma liofila);

saggio di attività (solo per le immunoglobuline specifiche);

saggio per l'attività anti epatite A (solo per le immunoglobuline normali i.m. utilizzate per la profilassi dell'epatite A).

Rilascio del lotto in particolari circostanze (Fase 2).

La fase 2 del rilascio del lotto deve essere introdotta in aggiunta alla fase 1 in particolari circostanze:

quando viene proposto un nuovo prodotto;

quando è stata approvata una variazione nel processo produttivo;

quando è stata approvata una variazione nel luogo di produzione;

quando sia stato osservato un aumento inaspettato nella percentuale o nella natura di reazioni cliniche avverse o quando siano stati messi in evidenza difetti di qualità di lotti precedenti del prodotto;

quando si verifichi una mancanza di riproducibilità nel processo produttivo;

quando vi sia un rapporto critico da parte degli ispettori delle Aziende;

quando sia presente una variazione nelle procedure di analisi delle Aziende;

quando sia riscontrata una variabilità inaspettata dei risultati dei controlli effettuati dal produttore.

Il tipo dei controlli supplementari necessari per il rilascio del lotto è strettamente correlata alle circostanze che hanno richiesto i controlli di fase 2.

Informazioni riguardanti lotti che non hanno superato il controllo di qualità della ditta potrebbero essere richieste nell'ambito della fase 2 delle procedure di rilascio del lotto.

I saggi richiesti per le fasi 1 e 2 sono quelli previsti dalle corrispondenti monografie della Farmacopea italiana ed europea.

Il numero e il tipo dei saggi potrà essere sottoposto a revisione in accordo con le eventuali variazioni introdotte a livello europeo.

CERTIFICATO DI RILASCIO

L'Istituto superiore di sanità per ogni lotto esaminato invierà al Ministero della sanità ed alle aziende il certificato di rilascio che deve contenere almeno le seguenti informazioni:

nome e indirizzo dell'azienda;

marchio registrato e nome commerciale del prodotto;

numero dell'autorizzazione del prodotto;

numero di lotto;

numero di contenitori (dosi);

quantità (ml o mg) per contenitore (dose);

tipo di contenitore;

data di rilascio e numero di riferimento;

temperatura di conservazione;

data di scadenza;

attività dichiarata per le immunoglobuline specifiche.

Il certificato dovrà essere rilasciato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

PROTOCOLLI PER IL CONTROLLO DI STATO DELLE IMMUNOGLOBULINE

Principio attivo: ....

Nome commerciale: ....

Produttore: .... **Lotto N.:** ....

Autorizzazione N.: ....

Distributore: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MATERIALE DI PARTENZA

Soluzioni Madri N.	Frazioni II N.	Luogo di frazionamento	Miscele di plasma N.	Totale Volume/Peso	Numero delle donazioni	Fornitori *	Paese di origine **	Intervallo di raccolta

*** La lista dei donatori è disponibile su richiesta.**

**** Il plasma utilizzato per preparare le soluzioni madri sopra indicato è stato raccolto da donatori normali sani secondo i criteri internazionali standard al fine di assicurare l'idoneità dei donatori stessi.**

Data: ....   **Firma:** ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE SINGOLE DONAZIONI

Questo lotto è stato prodotto utilizzando donazioni saggiate e trovate negative per:

— Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'immunodeficienza umana (Anti-HIV1/HIV2)

— Anticorpi diretti contro il virus dell'epatite C (Anti-HCV)

Inoltre, tutte le donazioni utilizzate per la produzione di questo lotto sono state saggiate per i livelli di alanil aminotransferasi (ALT) che sono risultati essere inferiori al limite accettabile di due volte il valore massimo dell'intervallo normale.

Data: Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

SAGGI ESEGUITI SULLE MISCELE DI PLASMA

Miscela N.: ....

Marcatori virali	Saggio utilizzato *	CUT-OFF	Valore del campione	Risultato
HBsAg				
Anti-HIV1/2				
Anti-HCV				

Altri test (per es.: contenuto proteico, valutazione della carica batterica presente, ecc.)

Data: Firma: ....

Nota per il compilatore:

* Il tipo e il numero di lotto del kit utilizzato deve essere specificato.

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

MESCOLAMENTO DI SOLUZIONI MADRI

Ingredienti	Soluzione madre lotto N.	Quantità	Data di produzione
Immunoglobuline Specifiche			
....			
....			
Immunoglobuline			
....			
....			
Acqua per iniezioni			
Stabilizzanti (...................)			
Eccipienti (.......................)			
Conservante (...................)			
Altro			

La produzione è stata effettuata secondo la procedura approvata dall'Autorità Nazionale nella fase di registrazione.

N. del recipiente della soluzione madre finale — Quantità

....

....

....

....

Controllo di qualità

Tutti i test sono stati effettuati secondo le procedure di controllo di qulità approvate dall'Autorità Nazionale di controllo.

Solo materiali saggiati e ritenuti idonei sono stati utilizzati.

Data: .... Firma: ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

PRODOTTO FINITO

N. della procedura di preparazione:
Data di preparazione:
Data di infialamento:
N. del recipiente di soluzione madre finale utilizzato:
Tipo di contenitore (fiala, fiala/siringa, flaconcino):
Numero di contenitori prodotti:
Data di inizio del periodo di validità:
Data di scadenza:
Composizione di 1ml di soluzione:

QUANTITÀ

Immunoglobuline umane
Stabilizzante
Conservante ....
Cloruro di sodio
Acqua per iniezioni
Altri costituenti

Io sottoscritto certifico che *(Nome commerciale e lotto)* è stato prodotto e controllato secondo le procedure approvate dall'Autorità Nazionale di controllo e soddisfa i requisiti di qualità stabiliti.

Data: .... **Firma:** ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

INATTIVAZIONE VIRALE

Il lotto N. .... è stato sottoposto a trattamento di inattivazione virale secondo il metodo descritto nella domanda di registrazione, riassunto qui di seguito:

....

....

....

Data: .... **Firma:** ....

Nome commerciale ....

Lotto N.: ....

CONTROLLI

I controlli effettuati sul prodotto sono quelli previsti dalla corrispondente monografia della Farmacopea Ufficiale e quelli riportati nella domanda di registrazione.

Aspetto

Metodo: ....

Data:

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

Proteine totali

Metodo: ....

Data:

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

Identità

Metodo: ....

Data: ....

Limiti di accettabilità: ....

Risultato: ....

ecc.

Data: .... Firma: ....

Nota per il compilatore:

I protocolli dei controlli effettuati dal produttore devono contenere in dettaglio i risultati dei saggi effettuati sul prodotto. Non è sufficiente indicare «favorevole» o «non favorevole». I saggi da eseguire secondo quanto indicato nelle linee-guida europee sul batch release sono riassunti nelle allegate Tab. 1 e 2.

TABELLA 1

SAGGI DI FARMACOPEA UFFICIALE

	Immunoglobuline liquide						Immunoglobuline liofilizzate					
	Normali			Specifiche			Normali			Specifiche		
		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.
Aspetto (caratteri)	F	*	*	F	*	*	F	*	*	F	*	*
Identità	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
pH	F	*	*	F	*	*	F	*	*	F	*	*
Solubilità							F	*	*	F	*	*
Osmolalità	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Proteine totali	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Composizione proteica	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Distribuzione del peso molecolare	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Attività anticomplementare	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Attivatore della precallicreina	M/F	*	*	M/F	*	*	F	*	*	F	*	*
Emagglutinine anti-A e anti-B	M	*	*	M	*	*	M	*	*	M	*	*
Acqua (umidità residua)							F	*	*	F	*	*
Sterilità	F	*	*	F	*	*	F	*	*	F	*	*
Pirogeni	F	*	*	F	*	*	F	*	*	F	*	*
Anticorpi anti-HBsAg	M	*	*	M	*	*	M	*	*	M	*	*
Attività anti-epatite A	M	*	*				F	*	*			
Anticorpi specifici				M/F	*	*				F	*	*

* = Saggi da effettuare:
M = sulla soluzione madre
F = sul prodotto finito
M/F = sulla soluzione madre o sul prodotto finito.

TABELLA 2

ALTRI SAGGI EFFETTUATI COME INDICATO DALLA DOMANDA DI REGISTRAZIONE

	Immunoglobuline liquide						Immunoglobuline liofilizzate					
	Normali			Specifiche			Normali			Specifiche		
		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.		i.m.	e.v.
Anticorpi anti batteri	M	*	*				F	*	*			
Anticorpi anti virus	M	*	*				F	*	*			
Test per la funzione Fc	M		*	M		*	F		*			
Distribuzione delle sottoclassi IgG	M		*				F		*			
Contenuto di IgA	M		*	M		*	M		*	M		*
HBsAg	M	*	*	M	*	*	M	*	*	M	*	*
Anticorpi anti-HIV 1+2	M	*	*	M	*	*	M	*	*	M	*	*
Stabilizzanti	M	*	*	M	*	*	M/F	*	*	M/F	*	*
Altri saggi												

* = Saggi da effettuare:
M = sulla soluzione madre
F = sul prodotto finito
M/F = sulla soluzione madre o sul prodotto finito.

96A5365

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8651450) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:

- annuale	L.	385.000
- semestrale	L.	211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L.	72.500
- semestrale	L.	50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L.	216.000
- semestrale	L.	120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L.	72.000
- semestrale	L.	49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L.	215.500
- semestrale	L.	118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:

- annuale	L.	742.000
- semestrale	L.	410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 96.000**, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L.	1.300.000
Vendita singola per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L.	1.500
per ogni 96 pagine successive	L.	1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L.	4.000

N B — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983 — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	360.000
Abbonamento semestrale	L.	220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 1 9 9 0 9 6 *

L. 4.500